

ESC/ERSによるPH定義変更 と 指定難病PAH、CTEPH、PVOD/PCH認定基準の乖離について

難治性疾患政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究班」（班長：平井 豊博）
日本肺高血圧・肺循環学会（理事長：渡邊 裕司）

2022年ESC/ERSによって肺高血圧症（PH）の定義が変更されました。しかし、この国際的なPHの定義とわが国の指定難病である肺動脈性肺高血圧症（PAH）、慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）、肺静脈閉塞症（PVOD）/肺毛細血管腫症（PCH）の現在の認定基準とは乖離が存在します。わが国の認定基準を、変更された国際的なPHの定義に合わせることはPRO/CONの双方の立場があると想定します。ここに提示したPRO・CONの意見に関して追加・修正を含めて日本肺高血圧・肺循環学会の会員の皆様のご意見を頂ければ幸いです。

ESC/ERSによるPH定義変更 と 指定難病PAH、CTEPH、PVOD/PCH認定基準 乖離の背景

ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン2015発刊の後、第6回肺高血圧症ワールドシンポジウム（WSPH）（Nice 2018）にて肺高血圧症（PH）の診断と治療アップデートが議論され、議事録は2018年にEur Respir J誌上で公表された。その後、その討議内容に関して議論が続けられており4年の歳月が経過、2022年10月に前回のガイドライン発刊から7年の歳月を経て「ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン2022」が上梓された。「ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン2022」が今後世界基準になる。

日本における「指定難病86 肺動脈性肺高血圧症（PAH）」、「指定難病87 肺静脈閉塞症（PVOD）／肺毛細血管腫症（PCH）」、「指定難病88 慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）」が定めている認定基準との相違がある。

日本の指定難病PHは、PAH、CTEPH、PVOD/PCHの3疾患を含んでいる。PHの定義変更はPAHとともにCTEPH、PVOD/PCHの認定基準にも関係する。

指定難病PAH、CTEPH、PVOD/PCHは、2014年 難治性疾患政策研究事業「呼吸不全に関する調査研究班」がPH専門家の合議を経て厚生労働省に申請した。

20歳以下の小児に関しては、日本小児循環器学会が小児慢性特定疾患「肺動脈性肺高血圧症PAH（番号：83）」の認定基準を設定し厚生労働省に確認をしている。

2023年8月の時点で「ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン2022」により肺高血圧症（PH）の定義は変更になった。しかし日本の指定難病PAH、CTEPH、PVOD/PCHの認定基準は変更になっておらず乖離が存在する。この点に関する情報提供のためにステートメントの形で提案するので議論をお願いしたい。

ESC/ERS PH診断と治療ガイドライン2022における血行動態に基づくPHの分類

定義	血行動態の特徴
肺高血圧症 PH	mPAP > 20 mmHg
前毛細血管性PH	mPAP > 20 mmHg
Pre-capillary PH	PAWP ≤ 15 mmHg

	PVR > 2 WU
後毛細血管性PH IpcPH Isolated post-capillary PH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR ≤ 2 WU
混合性毛細血管性PH CpcPH Combined post- and pre-capillary PH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR > 2 WU
運動誘発性PH Exercise PH	mPAP/CO slope between rest and exercise > 3 mmHg/L/min

mPAP：平均肺動脈圧、PAWP：肺動脈楔入圧、PVR：肺血管抵抗、CO：心拍出量

mPAP > 20mmHgであるがPVR < 2WU、PAWP ≤ 15mmHgの患者は「unclassified PH（分類不能PH）」とする（高心拍出量の場合にこのような血行動態となることがある）

指定難病 肺動脈性肺高血圧症PAHの血行動態による認定基準（抜粋）

右心カテーテル検査で

- (a) 肺動脈圧の上昇（安静時平均肺動脈圧で25mmHg 以上、肺血管抵抗で3 Wood unit、240 dyne · sec · cm⁻⁵以上）
- (b) 肺動脈楔入圧（左心房圧）は正常（15mmHg 以下）

参考とすべき検査所見

心エコー検査にて、三尖弁収縮期圧較差40mmHg 以上で、推定肺動脈圧の著明な上昇を認め、右室拡大所見を認めること。

指定難病 慢性血栓塞栓性肺高血圧症CTEPHの血行動態による認定基準（抜粋）

右心カテーテル検査で

1. 肺動脈圧の上昇（安静時の肺動脈平均圧が25mmHg 以上）
2. 肺動脈楔入圧（左心房圧）が正常（15mmHg 以下）

心エコー

1. 右室拡大、中隔の扁平化
2. 心ドプラ法にて肺高血圧に特徴的なパターン又は高い右室収縮期圧の所見(三尖弁収縮期圧較差40mmHg 以上)
3. TAPSE（三尖弁輪収縮期偏位）の低下

指定難病 肺静脈閉塞症 PVOD／肺毛細血管腫症 PCHの認定基準（抜粋）

右心カテーテル所見が肺動脈性肺高血圧症（PAH）の診断基準を満たす

新規申請時の右心カテーテル検査所見

- (a) 肺動脈圧の上昇（安静時平均肺動脈圧で25mmHg 以上、肺血管抵抗で3 Wood Unit、240 dyne · sec · cm⁻⁵以上）
- (b) 肺動脈楔入圧（左心房圧）は正常（15mmHg 以下）

指定難病の認定基準策定には医学的（学問的）根拠が必要であるが、何よりも肺高血圧症の患者さんに不利益が及ばないことが優先事項である。難病である肺高血圧症の患者さんが、適切な診断を受け、適切な治療を受けられることが肝要である。患者さんをサポートすべく、診療にあたっている臨床現場の先生が最善の治療を提供できる環境が必要である。

2022年ESC/ERSによるPH定義の変更がなされた。これを指定難病認定基準の変更につなげるかどうかの議論が必要である。PROとCONの立場からの意見があるはずである。また、PAH、CTEPH、PVOD/PCHに分けて考慮することが肝要である。

最初に認定基準を世界基準に合わせることに反対の立場から、その事由を述べる。

指定難病PAH、CTEPH、PVOD/PCH認定基準を世界のPH基準 mPAP > 20mmHgに合わせることCON

- (1) 定義は国際的に統一すべきだが、PHの定義とわが国の指定難病の認定基準は別のものであり、無理に一致させる必要は無いのではないかと。むしろ別のものであるという理解の促進が必要である。
- (2) mPAP 20~25mmHgのborderline PAHへの治療介入により、予後を含む臨床効果が得られるかどうかのエビデンスは確立されていない。→（コメント）CTEPHに関してはmPAP 20~25mmHgのborderlineでも臨床的有用性のエビデンスあり。
- (3) PHのmPAP > 20mmHgへの認定基準の変更は、すべてのPH（PAH, CTEPH, PVOD/PCH, 全てのphenotype）で治療開始基準変更という誤解を受ける。
- (4) PAHに対する初期多剤併用療法が有効であるのは典型的（若年発症）PAH phenotypeである。典型的PAHはmPAP 20~25mmHgのborderline PHで診断されることはなく、診断時mPAP > 40mmHgの場合がほとんどである。典型的PAH診断のみを考慮する場合、mPAP ≥ 25mmHgで問題ない。
- (5) PAHには多くのphenotypeが含まれている。mPAP 20~25mmHgのborderline PHで診断されうるPAHは非典型的PAH（慢性心不全／虚血性心疾患などの心血管系合併症（cardiovascular comorbidity）、COPD／間質性肺炎などの呼吸器疾患が併存している場合）およびII群PHに近い病態（PAWP 10~15mmHgの症例を含む）、膠原病PAHなどである。これらの中にはmPAP 20~25mmHgのborderline PHでも治療開始した方が臨床病態、予後が改善できる病態がある。一方、不適切な治療すると却って病態悪化を招く症例もある。PHのmPAP > 20mmHgへの認定基準の変更は、不利益が利益を上回る場合もある。
- (6) PAHに対する肺血管拡張薬の初期併用療法が推奨されており、mPAP 20~25mmHgのborderline PAHに対して、PHを十分に理解していない医療機関で多剤併用療法がいきなり施行される可能性がある。現段階では、PH専門施設で治療効果が期待できる症例を選択して慎重に単剤治療から試みるべ

きであるが、PHを理解していない場合 治療による有害事象の懸念がある。特に肺動脈楔入圧（左心房圧）を理解せずにborderline PAHに多剤併用療法を行うと、肺水腫を発症する危惧がある。

- (7) 海外のPHガイドラインが変わったからと言って日本の臨床にそのまま適用するのが妥当であるのかは不明である、mPAP > 20mmHgが日本人のデータでも確実に異常値であるか不明である。
- (8) 海外のPHガイドラインが変わったからと言って日本の臨床にそのまま適用するのが妥当であるのかは不明である、mPAP：20～25mmHgの全てのpopulation（全てのphenotype）は、その後確実に悪化するのかのデータがない。

次に、認定基準を世界基準に合わせることに賛成の立場から、その事由を述べる。

指定難病PAH認定基準を世界のPH基準 mPAP > 20mmHgに合わせることPRO

- (1) mPAP > 20mmHgへの定義変更はPHの早期診断を目指している。指定難病はそもそも早期診断による治療介入を目指している。早期治療介入が可能であれば重症化抑制につながる可能性がある。特にSSc-PAHは予後不良なため、早期からの専門施設での病態評価が望ましい。
- (2) PHの一部の症例では、早期診断による治療介入が重症化抑制に有効であれば、医療費の抑制につながる。PH進行に伴う治療薬剤の増加、医療費増加を抑えられる。
- (3) 日本のPHの定義、認定基準をmPAP \geq 25mmHgのままにすると、世界に情報配信する時に支障がでる。日本だけPHの定義が異なるままでは情報配信に支障がでる。
- (4) 日本がガラパゴス化しないためにPH定義の変更はPH認定基準に反映させるべきである。2003年WHO world symposiumで原発性肺高血圧症（PPH）の名称は、概念の変更も含めてPAHに変更になった。2003年～2008年、日本の特定疾患治療給付対象疾患の名称はPPHのままであり、日本ではPAHの診断が公的にできなかった。
- (5) mPAP > 20mmHgへの定義変更により、肺高血圧発症リスクの高い小児（IPAH/HPAHの遺伝学的背景をもつ小児、先天性心疾患をもつ小児など）のスクリーニングおよび経過観察において、早期発見が可能となる。また小児肺高血圧は成人と発症特性が異なり、Developmental lung disorders（肺の成熟過程が関与）を有する小児の診療においても、早期発見が可能となる。肺高血圧症の移行医療においては、小児慢性特定疾患「肺動脈性肺高血圧症PAH（番号：83）」が認可され、20歳の時点で治療を継続している場合、mPAPの値にかかわらず「肺動脈性肺高血圧症（指定難病86）」に移行して治療を継続する。
- (6) PAHはmPAP > 20mmHgでmPAP値の上昇に伴い年齢調整死亡率が増加する。特に慢性心不全／COPDなどの心血管合併症（cardiovascular comorbidity）が併存している場合は予後の悪化が推定される。境界型PAHでmPAP \leq 20mmHgのnon-PHと比較して予後が悪いことは、治療介入が必要であることを示唆している（Circulation 2016;133:1240–1248）。
- (7) オーストリアからborderline PHの生命予後に及ぼす影響を検討した論文が公表されている。安静時mPAP 17mmHgおよび26mmHgが予後に影響を与える閾値になっていた。Borderline PHは独立した予後規定因子であることが示されている（Am J Respir Crit Care Med 2018;197:509–516）。

指定難病CTEPH認定基準を世界のPH基準 mPAP > 20mmHgに合わせることPRO

指定難病CTEPH認定基準をmPAP > 20mmHgに変更することで、PHの程度は軽度であるが有症状であり、治療介入により臨床症状の改善が期待できる患者が恩恵を受けられる可能性が示されている。

- (1) 慢性肺血栓塞栓症 (chronic thromboembolic disease: CTED) 患者では、従来のborderline PHである mPAP: 21~24mmHg (新しい分類ではCTEPD with PH) であっても、運動制限ありなど有症状の場合には治療介入が有用な患者がいる (下記に日本からのエビデンスを挙げる)。
- (2) CTEPD without PHでも器質的肺血栓塞栓を軽減/除去することで臨床的改善が得られる場合には、治療介入を考慮すべきとESC/ERS PH診断と治療ガイドライン 2022では示唆している

(日本からのエビデンス)

本邦の多施設レジストリー研究¹⁾の結果から、BPAによってborderline PHのレベルである mPAP 22.5 ± 5.4mmHgまで改善しても、WHO-FC II の有症状患者は7割を超えていることが判明した。また、BPA後に mPAP < 25mmHgまで改善したCTEPH 249例に対して右心カテーテル留置下心肺運動負荷試験を行った結果、5割弱の症例で運動誘発性肺高血圧症を確認している²⁾。BPA後にborderline PHに近いmPAP 25 ± 5mmHgまで改善したCTEPH症例に対してriociguatを投与し、安静時だけでなく運動時の血行動態の改善が報告されている³⁾。これらの報告から、CTEPHに対して治療介入後mPAP < 25mmHgを達成しても必ずしも正常化しているとはいえず、mPAP 21~25mmHgで症状が持続している場合、治療対象となりうると推察できる。CTEDに対するBPAに関してはドイツと本邦から報告があり、いずれも10~15例と少数例ではあるが、院内死亡0例と合併症0~10%で、自覚症状・運動耐容能・安静時血行動態の改善だけではなく運動誘発性肺高血圧症の改善を認めている⁴⁾。

1. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e004029.
2. Kikuchi H, Goda A, Takeuchi K, et al. Exercise intolerance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2020; 56: 1901982.
3. Aoki T, Sugimura K, Terui Y, et al. Beneficial effects of riociguat on hemodynamic responses to exercise in CTEPH patients after balloon pulmonary angioplasty – a randomized controlled study. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020; 29: 100579.
4. Inami T, Kataoka M, Kikuchi H, et al. Balloon pulmonary angioplasty for symptomatic chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension at rest. *Int J Cardiol* 2019; 289: 116-8.

(諸外国からのエビデンス)

CTEPHだけでなく、mPAP < 25mmHg未満のCTED症例でも、様々な治療介入によって労作時呼吸困難症状や低下した運動耐容能が改善することが報告されている。Taboadaら (*Eur Respir J* 2014; 44: 1635-45) はCTED 42例に対してPEAを行い、40%症例で合併症を認めたものの院内死亡0例で、有意な自覚症状とQOLの

改善を報告している。

指定難病PVOD/PCH認定基準を世界のPH基準 mPAP > 20mmHgに合わせることPRO

ESC/ERS PHガイドラインでは、PVOD/PCHは1.5 静脈/毛細血管病変の明らかな特徴を示すPAH（肺静脈閉塞症PVOD/肺毛細血管腫症PCH病変を伴うPAH）に分類されている。「PVOD/PCH」が疑われる場合は遺伝学的検査が推奨されている。遺伝性PVOD/PCHの診断には*EIF2AK4*両アレルの変異の検出が必要になる。

- (1) PVOD/PCHに対する有効な治療は現時点では肺移植のみである。PAHに分類されても診断時年齢が若く、Kco (DLco/VA) の値が予想以上に低値の場合、*EIF2AK4*両アレルの変異の検出を含む遺伝学的検査が推奨される。遺伝的PVOD/PCHの要因ありと診断された場合には、mPAPの値に関わらず（mPAP 20～25mmHgのborderline PHでも）、肺移植を含む治療をより早期かつ適切に進めていく必要がある。